

**PENGARUH PROPOELIX<sup>TM</sup> TERHADAP KADAR KREATININ SERUM TIKUS  
JANTAN STRAIN WISTAR ALBINO GAGAL GINJAL KRONIK INDUKSI  
ACETAMINOPHEN**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata 1 pada Jurusan  
Ilmu Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan**

**Oleh:**

**TASYA OKTAVIA LUKITASARI**

**J 310 170 027**

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI**

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

**2021**

HALAMAN PERSETUJUAN

PENGARUH PROPOELIX™ TERHADAP KADAR KREATININ SERUM TIKUS  
JANTAN STRAIN WISTAR ALBINO GAGAL GINJAL KRONIK INDUKSI  
ACETAMINOPHEN

PUBLIKASI ILMIAH

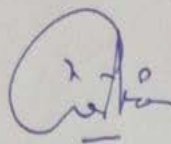
Oleh:

TASYA OKTAVIA LUKITASARI

J 310 170 027

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



dr. Listiana Dharmawati Suryaningrum, S.Ked., M.Si.

NIDN: 0601077901

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH PROPOELIX™ TERHADAP KADAR KREATININ SERUM TIKUS  
JANTAN STRAIN WISTAR ALBINO GAGAL GINJAL KRONIK INDUKSI

ACETAMINOPHEN

OLEH

TASYA OKTAVIA LUKITASARI

J310170027

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta

Pada hari Kamis, 28 Oktober 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Dewan Penguji:

1. dr. Listiana Dharmawati Suryaningrum, S.Ked., M.Si.(.....)  
(Ketua Dewan Penguji)
2. Dosen penguji 1 Firmansyah, S.ST., M.Gz. (.....)  
(Anggota I Dewan Penguji)
3. Dosen Penguji 2 Zulia Setiyaningrum, S.Gz., M.Gizi. (.....)  
(Anggota II Dewan Penguji)

Dekan,

  
Dr. Umi Budi Rahayu, S.Fis., FTR., M.Kes.

NIK/NIDN: 750/0620117301

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya diatas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 7 Oktober 2021

Penulis



**Tasya Oktavia Lukitasari**

**J310170027**

# **PENGARUH PROPOELIX<sup>TM</sup> TERHADAP KADAR KREATININ SERUM TIKUS JANTAN STRAIN WISTAR ALBINO GAGAL GINJAL KRONIK INDUKSI ACETAMINOPHEN**

## **Abstrak**

Gagal Ginjal Kronik (GGK) merupakan suatu proses penurunan fungsi ginjal secara progresif. *Acetaminophen* yang diberikan dengan dosis toksik dapat menyebabkan stres oksidatif yang berakibat pada kegagalan fungsi ginjal. Kandungan *etil ester* (CAPE) dalam *Propoelix<sup>TM</sup>* mampu memberikan elektronnya untuk menetralkan radikal bebas, mencegah berbagai kerusakan sel akibat stres oksidatif sehingga dapat memperbaiki kondisi GGK. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh *propoelix<sup>TM</sup>* terhadap kadar kreatinin serum tikus jantan *strain wistar albino* gagal ginjal kronik. Penelitian ini menggunakan metode *true experimental design pre test – post test control group design*. Hewan uji coba 28 ekor tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang selanjutnya dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok I kontrol positif (Non GGK). Kelompok II kontrol negatif (GGK) diinduksi *acetaminophen* 1 gr/kgBB/hari. Kelompok III kelompok perlakuan diberi *propoelix<sup>TM</sup>* 0.0216 gram/200 g BB. Serta kelompok IV kelompok perlakuan diberi *propoelix<sup>TM</sup>* 0.0432 gram/200 g BB. Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar kreatinin dengan metode Jaffe *pre* dan *post* perlakuan. Uji analisis penelitian menggunakan uji *One Way Anova*. Hasil menunjukkan terdapat peningkatan yang signifikan ( $p < 0.01$ ) terhadap kadar kreatinin tikus strain wistar albino gagal ginjal kronik induksi *acetaminophen*, yang diberi perlakuan *propoelix<sup>TM</sup>* dengan dosis 0.0216 gram maupun 0.0432 gram. Pada kelompok perlakuan *propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.0216 gram mengalami penurunan sebesar 2,43 mg/dL sedangkan kelompok perlakuan *propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.0432 gram mengalami penurunan sebesar 2,98 mg/dL.

**Kata Kunci:** Acetaminophen, Gagal Ginjal Kronik, Kreatinin, Propoelix<sup>TM</sup>.

## **Abstract**

Chronic Kidney Failure (CKD) is a process of progressive decline in kidney function. Acetaminophen given in toxic doses can cause oxidative stress that results in kidney function failure. The ethyl ester (CAPE) content in Propoelix<sup>TM</sup> is able to donate electrons to neutralize free radicals, preventing various cell damage due to oxidative stress so that it can improve CKD conditions. The purpose of this study was to determine the effect of propoelix<sup>TM</sup> on serum creatinine levels of male rats with chronic kidney failure albino wistar strain. This study uses a true experimental design pre test – post test control group design method. The experimental animals were 28 rats that met the inclusion and exclusion criteria which were then divided into 4 groups. Group I positive control (Non CKD). Group II negative control (CKD) was induced by acetaminophen 1 g/kgBW/day. Group III treatment group was given propoelix<sup>TM</sup> 0.0216 g/200 g BW. And group IV treatment group was given propoelix<sup>TM</sup> 0.0432 g/200 g BW. Furthermore, measurements of creatinine levels were carried out using the Jaffe method pre and post treatment. The research analysis test used the One Way Anova test. The results showed that there was a significant increase ( $p < 0.01$ ) on the creatinine level of rats with wistar albino strain of chronic kidney failure induced by acetaminophen, treated with propoelix<sup>TM</sup> at a dose of 0.0216 grams and 0.0432 grams. In the propoelix<sup>TM</sup> treatment group, the dose of

0.0216 gram decreased by 2.43 mg/dL, while the propoelix<sup>TM</sup> treatment group at the dose of 0.0432 gram decreased by 2.98 mg/dL.

**Kata Kunci:** Chronic Kidney Disease, Creatinine, Propoelix, Acetaminophen.

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik merupakan suatu proses patofisiologi dengan berbagai macam etiologi, yang berakibat pada terjadinya penurunan fungsi ginjal secara progresif, kondisi ini pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal (Alfonso, 2016). Ginjal merupakan organ penting dalam tubuh yang menjaga homeostatik tubuh melalui proses mengatur keseimbangan air dan elektrolit, keseimbangan asam basa, serta osmolaritas cairan tubuh dan elektrolit. Ginjal mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif serta membuang sisa hasil metabolisme. Kerusakan organ ginjal dapat diakibatkan oleh racun maupun pengobatan yang merusak sel-sel epitel nefron ginjal (Sherwood, 2015).

Prevalensi penyakit gagal ginjal kronik di Indonesia masih sangat tinggi dan terus mengalami peningkatan, dimana prevalensi penduduk berusia >15 tahun yang pernah didiagnosis penyakit gagal ginjal kronik di Indonesia sebesar 0,38% (Riskesmas, 2018). Angka ini mengalami peningkatan yang cukup signifikan dibandingkan dengan prevalensi sebelumnya yang tercatat hanya 0,2% (Riskesmas, 2013).

Acetaminophen merupakan salah satu jenis obat yang dapat bersifat toksisitas, di antaranya adalah nefrotoksitas apabila digunakan dalam dosis yang berlebih. Mekanisme toksisitas acetaminophen terjadi akibat perubahan obat tersebut menjadi metabolit aktif, yaitu N-acetyl-pbenzoquinoneimine (NAPQI) oleh enzim sitokrom P450. NAPQI dapat berakibat pada kerusakan tubular ginjal yang umumnya ditandai dengan adanya peningkatan kadar BUN dan kreatinin yang selanjutnya dapat menimbulkan kegagalan fungsi ginjal (Gilman&Goodman, 2016). Salah satu penelitian pada tikus membuktikan bahwa pemberian acetaminophen dosis toksik pada kelompok kontrol negatif menyebabkan kadar serum kreatinin meningkat serta memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok normal (Ndruru & Kosasih, 2019).

Pemilihan biomarker kreatinin dalam penelitian ini karena pemeriksaan kreatinin dalam darah dapat dijadikan salah satu parameter penting untuk mengetahui apakah fungsi ginjal berjalan dengan semestinya. Pemeriksaan ini sangat membantu dalam menentukan kebijakan terapi pada penderita gangguan fungsi ginjal. Kadar

kreatinin dalam darah juga dapat digunakan sebagai indikator penting dalam menentukan perlu atau tidaknya tindakan hemodialisis pada seseorang dengan gangguan fungsi ginjal (Ibrahim, 2017)

Suplementasi makanan dengan antioksidan alami dapat bermanfaat sebagai penangkal toksisitas *acetaminophen* melalui mitigasi kerusakan oksidatif dan meningkatkan regenerasi jaringan. Dengan alasan tersebut maka pemberian *propoelix<sup>TM</sup>* dapat menjadi alternatif pengobatan dimana terdapat kandungan ORAC yang cukup tinggi yaitu 21.921 (Abdeen, 2018). *Propoelix<sup>TM</sup>* yang tersedia sudah dalam bentuk ekstrak sehingga lebih mudah digunakan dalam penelitian karena lebih mudah diserap dan ditingkatkan ketersediaannya hayatnya. Kandungan *etil ester* (CAPE) yang merupakan penyusun flavonoid mampu memberikan elektronnya untuk menetralkan radikal bebas, hal tersebut dapat mencegah berbagai kerusakan sel akibat stres oksidatif, serta terbukti dapat mengurangi tingkat peradangan (Rahmawati, 2019). Pengobatan dengan *propoelix<sup>TM</sup>* mampu mengurangi proteinuria secara signifikan pada pasien dengan PGK dari berbagai etiologi dan disfungsi ginjal sedang. *Propoelix<sup>TM</sup>* dapat digunakan sebagai terapi pendamping alami dalam pengobatan bentuk proteinurik penyakit ginjal (Silveira *et al.*, 2019).

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini yaitu tikus putih jantan Strain Wistar Albino. Peneliti menggunakan hewan coba serta biakan jaringan yang merupakan bahan hidup sebelum dapat diaplikasikan kepada manusia merupakan teknik *in vivo*. Saat ini tikus termasuk salah satu hewan coba yang paling sering digunakan dalam penelitian, biasanya digunakan sebagai hewan model untuk analisis biomedis seperti pada penelitian penyakit kardiovaskular, metabolik, neurologik, perilaku, kanker, serta ginjal. Alasan tikus putih wistar sering digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian diantaranya adalah karena tikus mempunyai fungsi sel dan organ yang hampir mirip manusia dengan bervariasi galur, selain itu tikus tersedia dalam jumlah yang banyak serta harga yang lebih ekonomis (Nugroho, 2018). Perubahan struktur anatomi, fisiologi, dan genetika pada tikus saat proses penelitian lebih mudah dipahami serta penyebab dari perubahannya juga mudah untuk dianalisis. Hal tersebut menjadi alasan hampir 95% laboratorium farmakologi menggunakan tikus menjadi hewan coba dalam penelitiannya (Putri, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *propoelix<sup>TM</sup>* terhadap kadar kreatinin serum tikus jantan *strain wistar albino* gagal ginjal kronik induksi *acetaminophen*.

## 2. METODE

Desain penelitian yang digunakan yaitu *true experimental design* dengan *pre test dan post test control group design*. Dipilihnya desain penelitian tersebut untuk mengetahui kondisi sebelum dan sesudah penelitian melalui pemberian *pre test* pada kelompok eksperimen dan kelompok kontrol, pemberian perlakuan terhadap kelompok eksperimen, serta *post test* diberikan kepada kelompok eksperimen dan kontrol.

Penelitian ini menggunakan sampel hewan coba berupa tikus jantan *strain wistar albino* berusia  $\pm 2$  bulan dengan berat badan 125-200 gram dengan jumlah total tikus sebanyak 28 ekor. Sebelum perlakuan terhadap hewan coba terlebih dahulu dilakukan penimbangan berat badan awal dan randomisasi tikus. Tahap randomisasi dilakukan pada 28 tikus yang kemudian dibagi menjadi 4 kelompok dengan masing-masing kelompok berjumlah 7 ekor tikus. Tikus diberikan masa adaptasi selama 7 hari. Setelah 7 hari adaptasi, tikus diambil darah melalui *plexus retroorbitalis* untuk mendapatkan data kadar kreatinin tikus sebelum dilakukan perlakuan sehingga didapatkan data kadar kreatinin tikus untuk hari ke-0.

Penelitian terdiri dari 4 kelompok dengan masing-masing kelompok berjumlah 7 ekor tikus. 4 kelompok tersebut terdiri dari K1 (kelompok kontrol positif/non GGK), K2 (kontrol negatif/GGK yang diinduksi *acetaminophen* dosis tunggal yaitu 1gr/kgBB), K3 (kelompok perlakuan yang diinduksi *acetaminophen* dosis tunggal 1 gr/kgBB serta *Propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.0216 g/200g BB), dan K4 (kelompok perlakuan yang diinduksi *acetaminophen* dosis tunggal 1 gr/kgBB serta *Propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.0432 g/200 g BB). Pakan yang digunakan adalah pakan standard *comfeed AD II* (20gr/ekor/hari) dan minum aquadestilata (2 ml/200 gr BB tikus/hari). Proses pengambilan darah diambil melalui *plexus retroorbitalis* yang kemudian ditampung dalam tabung reaksi sebanyak  $\pm 2$  ml untuk mendapatkan kadar kreatinin tikus.

Data kadar kreatinin serum tikus yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan software SPSS versi 20. Uji statistik yang digunakan meliputi uji normalitas, uji homogenitas, dan uji One Way ANOVA. Uji normalitas dilakukan menggunakan uji Shapiro-Wilk karena jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian berjumlah 28 ( $\leq 50$ ). Data berdistribusi normal karena nilai  $p > 0,01$ . Uji homogenitas dilakukan menggunakan uji Levene Test. Data homogen karena nilai  $p > 0,01$ . Karena data berdistribusi normal dan homogen, uji parametrik dilanjutkan dengan uji One Way ANOVA, hasil uji terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,01$ )



### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1 Berat Badan

Tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus jantan *Strain Wistar Albino* berusia  $\pm 2$  bulan dengan berat badan 125-200 gram. Penimbangan berat badan pada tikus dilakukan 4 kali, yaitu penimbangan berat badan awal untuk menyesuaikan kriteria inklusi, penimbangan berat badan setelah 7 hari adaptasi (Hari ke-0), penimbangan berat badan setelah induksi *acetaminophen* selama 14 hari (Hari Ke-15), serta selama tikus diberi perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>* selama 21 hari (Hari Ke-36). Data berat badan tikus diambil dari hasil pengukuran rerata berat badan tikus pada awal penelitian, setelah pemberian induksi *acetaminophen*, serta setelah pemberian *Propoelix<sup>TM</sup>* selama 21 hari. Data berat badan tikus ditampilkan pada tabel 1:

Tabel 1. Rerata Berat Badan Tikus

Kelompok	Berat Badan Mean $\pm$ SD (gram)			
	K1	K2	K3	K4
BB Awal	184,1	180,4	185,3	179,4
BB Sebelum Perlakuan	198	188,3	192,4	186,6
BB Setelah Perlakuan	217,4	193,6	207,4	205
Delta 1	13,9	7,9	7,1	7,2
Delta 2	19,4	5,3	15	18,4

Keterangan :

- K1 = Kelompok kontrol positif / non GGK
- K2 = Kelompok kontrol negatif / GGK
- K3 = Kelompok perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>* 0,0216 gram
- K4 = Kelompok perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>* 0,0432 gram
- BB Awal = berat badan awal sebelum dimulai percobaan (Hari Ke-0)
- BB Sebelum Perlakuan = berat badan tikus setelah pemberian induksi *acetaminophen* selama 14 hari (Hari Ke-15)
- BB Setelah Perlakuan = berat badan tikus setelah pemberian *Propoelix<sup>TM</sup>* selama 21 hari (Hari Ke-36)
- Delta 1 = selisih antara berat badan tikus awal dengan setelah pemberian induksi *acetaminophen*
- Delta 2 = selisih antara berat badan tikus setelah pemberian induksi *acetaminophen* dengan berat badan tikus setelah pemberian *Propoelix<sup>TM</sup>* selama 21 hari.

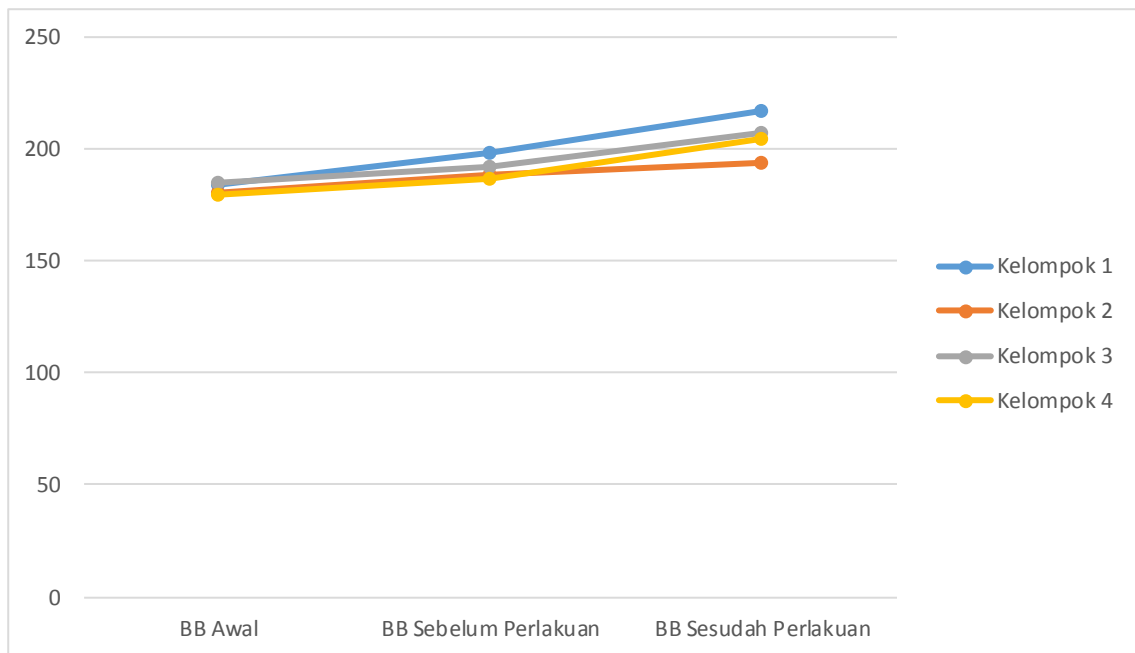
Berdasarkan tabel 1. diatas dapat diketahui bahwa peningkatan berat badan tikus yang diinduksi *acetaminophen* lebih sedikit dibandingkan dengan tikus yang tidak diinduksi *acetaminophen*. Dibuktikan dengan rerata berat badan tikus setelah pemberian induksi *acetaminophen* selama 14 hari pada kelompok K1 mengalami kenaikan yang lebih signifikan sebanyak 7% bila dibandingkan dengan kelompok K2, K3, dan K4 yang hanya terjadi peningkatan sebesar 4% . Karena tikus yang dalam kondisi gagal ginjal kronik atau saat sakit tetap mengalami peningkatan berat badan

namun lebih membutuhkan waktu yang lambat dibandingkan dengan tikus yang dalam kondisi sehat (Dedeh, 2016). Semakin menurunnya kemampuan ginjal mengakibatkan adanya ketidakseimbangan dalam mengatur metabolisme tubuh sehingga mengakibatkan kondisi malnutrisi yang tentunya akan menghambat kenaikan berat badan (KDOQI, 2013). Dari tabel 1. dapat diketahui bahwa induksi *acetaminophen* terbukti menghambat peningkatan berat badan pada tikus.

Pemberian *propoelix*<sup>TM</sup> dapat meningkatkan berat badan tikus yang diinduksi *acetaminophen*. Dibuktikan dengan rerata berat badan tikus pasca perlakuan *Propoelix*<sup>TM</sup> selama 21 hari menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan pada kelompok K3 sebesar 7,8% dan K4 sebesar 9,8%. Berbeda dengan K2 yang tidak diberikan *propoelix*<sup>TM</sup> mengalami kenaikan berat badan yang lebih rendah yaitu sebesar 2,8%. Hal tersebut karena dalam *propoelix*<sup>TM</sup> terdapat kandungan *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE) yang berfungsi sebagai antimikroba, anti-inflamasi, antimutagenik serta antioksidan (Eraslan, 2010).

Pemberian *propoelix*<sup>TM</sup> sebagai antioksidan ini mampu mencegah proses pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menyebabkan terjaganya keseimbangan oksidan serta antioksidan (Hairrudin, 2009). Efek CAPE tersebut yang mampu mencegah timbulnya stress oksidatif sehingga menyebabkan tikus pada kelompok K3 dan K4 yang diberikan perlakuan *propoelix*<sup>TM</sup> dapat mengalami peningkatan rerata berat badan yang lebih tinggi. Semakin tinggi dosis *propoelix*<sup>TM</sup> yang diberikan maka peningkatan berat badan pada tikus yang diinduksi *acetaminophen* semakin tinggi pula.

Hal tersebut sejalan dengan penelitian lain yang menguji perbaikan berat badan tikus model kanker payudara menggunakan ekstrak propolis, dimana adanya peningkatan berat badan yang signifikan pada kelompok perlakuan yang diberi propolis 100 dan 200 mg/kgBB, dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (kanker payudara) serta kenaikan berat badan kelompok perlakuan mendekati kelompok kontrol negatif. (Kusnul, 2019). Sehingga dapat diketahui bahwa pemberian *Propoelix*<sup>TM</sup> selama 21 hari dapat meningkatkan rerata berat badan tikus yang diinduksi *acetaminophen*.



Gambar 1. Rerata Berat Badan Tikus

Keterangan :

- K1 = Kelompok kontrol positif / non GGK
- K2 = Kelompok kontrol negatif / GGK
- K3 = Kelompok perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>* 0,0216 gram
- K4 = Kelompok perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>* 0,0432 gram
- BB Awal = berat badan awal sebelum dimulai percobaan (Hari Ke-0)
- BB Sebelum Perlakuan = berat badan tikus setelah pemberian induksi *acetaminophen* selama 14 hari (Hari Ke-15)
- BB Setelah Perlakuan = berat badan tikus setelah pemberian *Propoelix<sup>TM</sup>* selama 21 hari (Hari Ke-36)

Dari data dalam gambar 1. diatas diketahui bahwa rerata BB tikus dari yang paling tinggi yaitu pada tikus kelompok 1 sebagai kelompok kontrol positif/Non GGK, Kelompok 4 sebagai kelompok perlakuan *propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0,0432 g/200 g BB/Hari, kelompok 3 sebagai kelompok perlakuan *propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0,0216 g/200 g BB/Hari, dan kelompok 2 sebagai kelompok kontrol negatif/GGK.

### 3.2 Laju Filtrasi Glomerulus

Pemeriksaan laju filtrasi glomerulus dilakukan sebanyak 3 kali yaitu pada hari ke-0, hari ke-15 (pre-test) serta pada hari ke-35 (post-test). Tujuan dilakukan pemeriksaan pada hari ke-0 yaitu untuk mengetahui laju filtrasi glomerulus awal tikus dan sebagai pembandingan hari ke-15. Tujuan pemeriksaan hari ke-15 yaitu untuk mengetahui apakah tikus sudah berhasil mengalami gagal ginjal, sedangkan pemeriksaan hari ke-35 untuk mengetahui apakah laju filtrasi glomerulus pada tikus mengalami peningkatan setelah diberikan *propoelix<sup>TM</sup>* selama 21 hari.

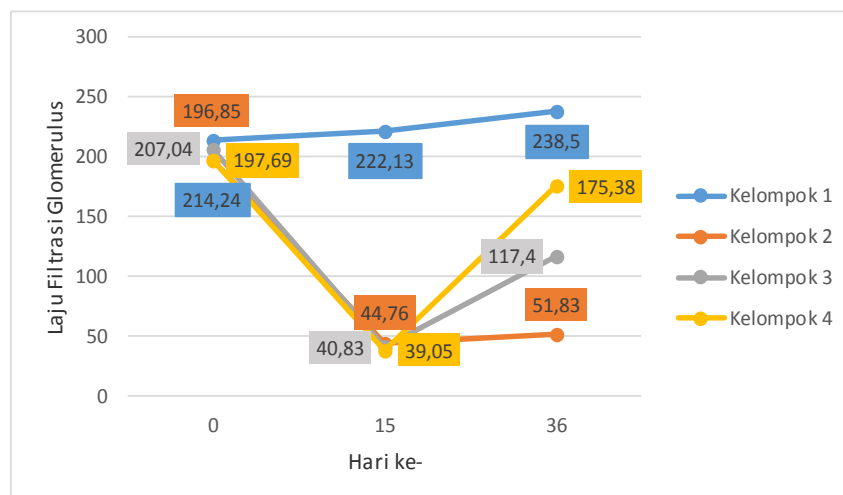
Tabel 2. Hasil Pengukuran Laju Filtrasi Glomerulus

Kelompok	Mean $\pm$ SD (ml/menit/1,73m)			
	K1	K2	K3	K4
Hari ke-0	214,24	196,85	207,04	198,69
Hari ke-15	222,13	44,76	40,83	39,05
Hari ke-35	238,5	51,83	117,4	175,38
Delta 1	7,89	152,09	166,21	159,64
Delta 2	16,37	7,07	76,57	136,33

Keterangan :

- K1 : Kelompok kontrol negatif / non gagal ginjal kronik
- K2 : Kelompok kontrol positif / gagal ginjal kronik
- K3 : Kelompok perlakuan dan diberikan propoelix<sup>TM</sup> dosis 0,0216 gram
- K4 : Kelompok perlakuan dan diberikan propoelix<sup>TM</sup> dosis 0,0432 gram
- Hari ke-0 : Tikus sebelum diinduksi *acetaminophen*
- Hari ke-15 : Tikus sesudah diinduksi *acetaminophen*
- Hari ke-36 : Tikus sesudah diberi propoelix<sup>TM</sup> selama 21 hari
- Delta 1 : Selisih antara hari ke-0 dan hari ke -15
- Delta 2 : Selisih antara hari ke-15 dan hari ke -36

Pada hari ke-15 terjadi penurunan kadar LFG yang signifikan pada kelompok 2, 3 dan 4 yaitu pada kelompok 2 sebesar 77,26%, kelompok 3 sebesar 80,28%, dan kelompok 4 sebesar 80,34% dibandingkan pada K4 hanya 3,68%. Angka ini menunjukkan bahwa tikus telah mengalami gagal ginjal kronik stadium 3 (30-59 ml/menit/1,73 m) yaitu penurunan fungsi ginjal sedang (Husna, 2010). Sehingga dapat disimpulkan bahwa induksi *acetaminophen* dosis tunggal (1g/kgBB) dapat mengkondisikan tikus menjadi gagal ginjal kronik.



Gambar 2. Rerata Laju Filtrasi Glomerulus

Keterangan :

- K1 = Kelompok kontrol positif / non GGK
- K2 = Kelompok kontrol negatif / GGK
- K3 = Kelompok perlakuan *Propoelix*<sup>TM</sup> 0,0216 gram
- K4 = Kelompok perlakuan *Propoelix*<sup>TM</sup> 0,0432 gram
- LFG Awal = LFG awal sebelum dimulai percobaan (Hari Ke-0)
- LFG Sebelum Perlakuan = LFG tikus setelah pemberian induksi *acetaminophen* selama 14 hari (Hari Ke-15)
- LFG Setelah Perlakuan = LFG tikus setelah pemberian *Propoelix*<sup>TM</sup> selama 21 hari (Hari Ke-36)

Berdasarkan gambar 2 diketahui bahwa rata-rata LFG tikus pada hari ke-0 seluruh kelompok normal. Pada hari ke-15 terjadi penurunan yang signifikan pada K2, K3 dan K4. Peningkatan kadar LFG paling tinggi yaitu K4 sebesar 349,12%, sedangkan K3 mengalami peningkatan sebesar 187,53% serta kelompok 2 mengalami peningkatan sebesar 15,8% namun masih di bawah rentang normal. Hal ini membuktikan bahwa *propoelix*<sup>TM</sup> dapat meningkatkan kadar LFG pada tikus gagal ginjal kronik serta memperbaiki kondisi gagal ginjal kronik.

### 3.3 Kreatinin

Kreatinin merupakan zat ideal yang dapat digunakan untuk mengukur fungsi ginjal karena kreatinin diproduksi secara konstan hasil metabolisme tubuh, difiltrasi oleh organ ginjal, tidak direabsorpsi, serta diekskresikan oleh tubulus proksimal (Verdiansyah, 2016). Gagal ginjal kronik sendiri merupakan kondisi dimana adanya gangguan fungsi organ ginjal dalam mengatur keseimbangan cairan serta elektrolit dalam tubuh, selain itu ginjal juga kehilangan kemampuannya dalam proses metabolisme yang dapat menimbulkan kondisi uremia karena adanya penumpukan zat-zat yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh, sehingga mengarah pada kerusakan jaringan ginjal yang progresif dan reversibel (Irwan, 2016). Kadar normal kreatinin serum pada tikus wistar adalah 0,578-1,128 mg/dL (Dewi, 2016).

Pengkondisian gagal ginjal kronik pada tikus sesuai dengan penelitian Abdeen (2018) yaitu dengan induksi *acetaminophen* dosis tunggal yaitu 1 gr/kgBB yang dilarutkan dengan aquades 2 ml diberikan secara sonde selama 14 hari. Pengkondisian gagal ginjal kronik dengan induksi *acetaminophen* dilakukan pada K2 (kelompok kontrol negatif/GGK), K3 (kelompok perlakuan *Propoelix*<sup>TM</sup> dosis 0.0216 g/200g BB), dan K4 (kelompok perlakuan *Propoelix*<sup>TM</sup> dosis 0.0432 g/200 g BB). Pengukuran kadar kreatinin serum tikus bertujuan mengetahui keberhasilan dari pemberian *acetaminophen* dalam mengkondisikan tikus menjadi gagal ginjal kronik. Data kadar kreatinin serum diambil pada hari ke-0 (sebelum pemberian *acetaminophen*), hari ke-15 (*pre-test*) dan hari ke-36 (*post-test*).

Berdasarkan hasil uji normalitas data dengan menggunakan uji *Saphiro Wilk* didapatkan nilai signifikansi (*p-value*)  $\geq 0,01$ , sehingga menunjukkan data berdistribusi normal. Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *One-Way Anova*. Hasil uji *One-Way Anova* dan data kadar kreatinin tikus ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin Serum

Kelompok	Kreatinin Mean $\pm$ SD (mg/dl)				<i>P-value</i>
	K1	K2	K3	K4	
Hari Ke-0	0,71 $\pm$ 0,03	0,76 $\pm$ 0,03	0,74 $\pm$ 0,02	0,75 $\pm$ 0,03	0,042
Hari Ke-15	0,74 $\pm$ 0,03	3,49 $\pm$ 0,23	3,90 $\pm$ 0,09	3,95 $\pm$ 0,02	0,000
Hari Ke-36	0,75 $\pm$ 0,03	3,53 $\pm$ 0,22	1,47 $\pm$ 0,10	0,97 $\pm$ 0,08	0,000
Delta 1	0,03	2,73	3,16	3,20	
Delta 2	0,01	0,04	2,43	2,98	

Keterangan :

- K1 =Kelompok kontrol positif (non GGK) dan tidak diberikan *Propoelix*<sup>TM</sup>.
  - K2 =Kelompok kontrol negatif (GGK) dan tidak diberikan *Propoelix*<sup>TM</sup>.
  - K3 =Kelompok perlakuan (GGK) dan diberikan *Propoelix*<sup>TM</sup> dosis 0,0216 gram.
  - K4 =Kelompok perlakuan (GGK) dan diberikan *Propoelix*<sup>TM</sup> dosis 0,0432 gram.
  - Hari ke-0 =Tikus sebelum diberi *acetaminophen*.
  - Hari ke-15 =Tikus setelah diberi *acetaminophen*.
  - Hari ke-36 =Tikus setelah diberi *Propoelix*<sup>TM</sup> selama 21 hari.
  - Delta 1 =Selisih antara hari ke-0 dan hari ke -15.
  - Delta 2 =Selisih antara hari ke-15 dan hari ke -36.
- Uji *One Way Anova* :  $p \leq 0,01$ .

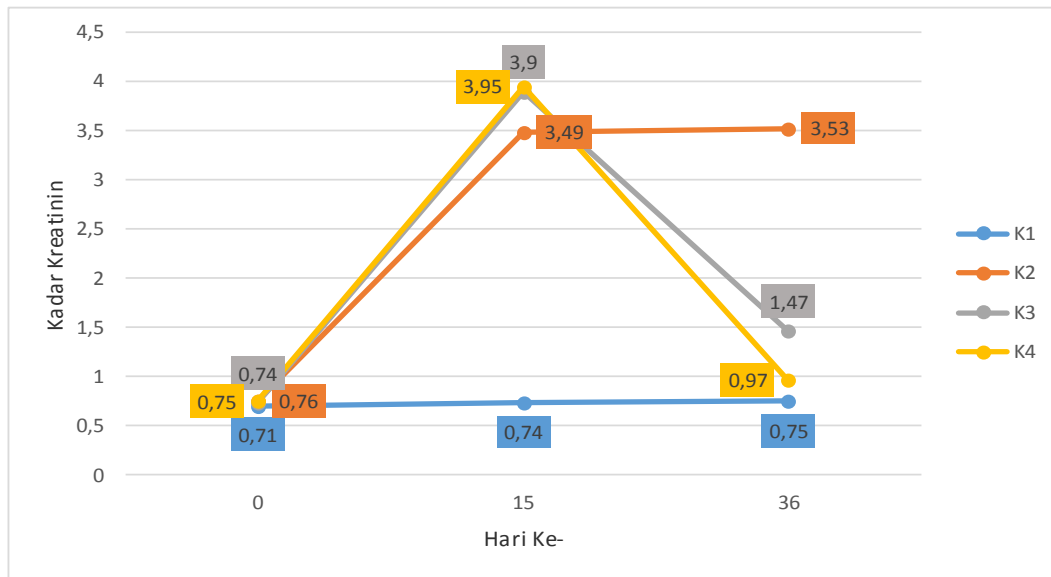
Hari ke-0 merupakan hari sebelum pemberian induksi *acetaminophen*. Tujuan dari pengukuran kadar kreatinin serum tikus pada hari ke-0 yaitu untuk mengetahui kadar kreatinin awal dari tikus yang akan digunakan dalam penelitian, sehingga peneliti dapat terlebih dahulu mengetahui bahwa tikus yang digunakan memiliki kadar kreatinin serum yang normal. Hari ke-15 merupakan hari setelah pemberian induksi *acetaminophen* selama 14 hari yang diberikan pada K2, K3, dan K4. Tujuan dari pengukuran kadar kreatinin serum hari ke-15 adalah untuk melihat keberhasilan induksi *acetaminophen* dosis 1gr/kgBB dalam mengkondisikan tikus menjadi gagal ginjal kronik. Hari ke-36 merupakan hari setelah pemberian *Propoelix*<sup>TM</sup> selama 21 hari. Pada hari ke-36 yang dibandingkan adalah K3 dan K4. Membandingkan kadar kreatinin serum tikus pada hari ke-15 dan hari ke-36 memiliki tujuan untuk mengetahui keberhasilan dan besar signifikansi dari penggunaan *Propoelix*<sup>TM</sup> dalam menurunkan kadar kreatinin tikus model gagal ginjal kronik.

Hasil uji *One-Way Anova* pada semua kelompok tikus sebelum pemberian induksi *acetaminophen* menunjukkan ada perbedaan yang signifikan antar kelompok

perlakuan dengan nilai *p-value* sebesar 0,042 ( $p < 0.01$ ). Hal ini disebabkan karena variasi rentang kadar kreatinin tikus yang cukup tinggi pada kadar kreatinin tikus antar kelompok. Namun, kadar kreatinin semua tikus sebelum pemberian induksi acetaminophen masih dalam kadar normal. Selanjutnya, setelah pemberian induksi acetaminophen menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan nilai *p-value* sebesar 0,000 ( $p < 0.01$ ) pada kadar kreatinin serum antara kelompok I dengan kelompok II, III, dan IV.

Pada tabel 3. rerata kelompok K1 (kelompok kontrol positif/non GGK) menunjukkan rerata yang relatif sama pada saat hari ke-0 dan hari ke-15 dibuktikan dengan selisih antara hari ke-0 dan hari ke-15 hanya sebesar 4%. Sedangkan kelompok yang diberikan induksi acetaminophen yaitu K2, K3, dan K4 menunjukkan peningkatan kadar kreatinin yang signifikan. Dibuktikan dengan selisih antara hari ke-0 dan hari ke-15 yang cukup besar yaitu pada K2 sebesar 359,2%, K3 sebesar 427%, dan K4 mempunyai selisih sebesar 426,6%. Berdasarkan data diatas dapat diketahui bahwa induksi *acetaminophen* dosis tinggi menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar kreatinin pada tikus K2, K3, dan K4.

Pada tabel 3. dapat diketahui bahwa rerata K1 (kelompok kontrol positif/non GGK) relatif stabil dibuktikan dengan selisih kadar kreatinin serum antara hari ke-15 dan hari ke-36 sebesar 1,35% dan kadar kreatinin serum dalam kondisi normal karena tidak mendapat pemberian induksi *acetaminophen* serta tidak mendapat perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>*. Pada K2 (kelompok kontrol negatif/GGK) rerata pada hari ke-15 tikus sudah terkondisi gagal ginjal kronik dan rerata pada hari ke-36 kadar kreatinin tikus masih relatif stabil dibuktikan dengan selisih kadar kreatinin antara hari ke-15 dan hari ke-36 sebesar 1,15% karena pada kelompok ini tidak mendapat perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>*. Pada K3 (kelompok perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.0216 g/200g BB), dan K4 (kelompok perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.0432 g/200 g BB) rerata pada hari ke-15 semua tikus terkondisi gagal ginjal kronik, dan pada hari ke-36 rerata menunjukkan penurunan kadar kreatinin serum tikus yang signifikan setelah mendapat perlakuan *Propoelix<sup>TM</sup>* yaitu pada K3 sebesar 62,3% dan K4 sebesar 75,44%.



Gambar 3. Rerata Kadar Kreatinin Serum

Keterangan :

- K1 =Kelompok kontrol positif (non GGK) dan tidak diberikan Propoelix<sup>TM</sup>.
  - K2 =Kelompok kontrol negatif (GGK) dan tidak diberikan Propoelix<sup>TM</sup>.
  - K3 =Kelompok perlakuan (GGK) dan diberikan *Propoelix*<sup>TM</sup> dosis 0,0216 gram.
  - K4 =Kelompok perlakuan (GGK) dan diberikan *Propoelix*<sup>TM</sup> dosis 0,0432 gram.
  - Hari ke-0 =Tikus sebelum diberi *acetaminophen*.
  - Hari ke-15 =Tikus setelah diberi *acetaminophen*.
  - Hari ke-36 =Tikus setelah diberi *Propoelix*<sup>TM</sup> selama 21 hari.
  - Delta 1 =Selisih antara hari ke-0 dan hari ke -15.
  - Delta 2 =Selisih antara hari ke-15 dan hari ke -36.
- Uji One Way Anova* :  $p \leq 0,01$ .

Dari data pada gambar 3. dapat diketahui bahwa rata-rata kadar kreatinin serum tikus pada hari ke-0 secara keseluruhan adalah normal. Kemudian pada hari ke-15 dari data pada tabel dan grafik diatas dapat diketahui bahwa pemberian induksi *acetaminophen* dosis tunggal (1g/kgBB) dapat mengkondisikan tikus menjadi gagal ginjal kronik dibuktikan dengan peningkatan kadar kreatinin serum yang signifikan pada K2, K3 dan K4 hingga berada diatas rentang normal yaitu 0,578-1,128 mg/dL (Lu, 1995).

Induksi *acetaminophen* dosis tunggal terbukti dapat mengkondisikan tikus strain wistar menjadi gagal ginjal kronik. Kondisi tersebut disebabkan pemberian induksi *acetaminophen* dosis tinggi dapat menyebabkan enzim *sitokrom P450* memicu proses oksidasi *acetaminophen* menjadi metabolit toksik *N-acetyl-pbenzoquinoneimine* (NAPQI) (Abdeen, 2018). Peningkatan produksi NAPQI tersebut dapat mengakibatkan peningkatan kadar kreatinin serum yang selanjutnya akan berakibat pada degenerasi vacuolar serta kerusakan tubular ginjal yang berakhir pada kegagalan fungsi ginjal (Kurniadi, 2018).



Berdasarkan gambar 3. dapat diketahui bahwa pada K3 (kelompok perlakuan *Propoelix*<sup>TM</sup> dosis 0.0216 gram) mengalami penurunan yang signifikan yaitu sebesar 2,43 mg/dL sedangkan pada K4 (kelompok perlakuan *Propoelix*<sup>TM</sup> dosis 0.0432 gram) mengalami penurunan sebesar 2,98 mg/dL. Maka dapat disimpulkan bahwa pemberian *Propoelix*<sup>TM</sup> dengan dosis 0.0432 gram memberikan pengaruh penurunan kadar kreatinin lebih besar dibandingkan dengan pemberian *Propoelix*<sup>TM</sup> dosis 0.0216 gram.

Pada penelitian ini dilakukan analisis data yang diawali dengan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk*. Hasil menunjukkan bahwa kadar kreatinin serum berdistribusi normal dengan signifikansi  $p > 0,05$ . Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan uji *Levene Test* dan didapatkan nilai signifikansi  $p > 0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa data sudah homogen dan dapat dilanjutkan uji statistik menggunakan *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan *p-value* 0.000 ( $p < 0.01$ ) sehingga dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kreatinin serum dalam tikus.

Hasil diatas sejalan dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa kandungan *etil ester* (CAPE) yang merupakan penyusun flavonoid dalam *propoelix*<sup>TM</sup> mampu mencegah kerusakan sel beta pankreas karena memiliki aktivitas antioksidan melalui proses penetralan radikal bebas terkait dengan gugus OH fenolik sehingga mampu memperbaiki kondisi kerusakan jaringan. Senyawa fenolik tersebut sangat penting dalam mempertahankan keseimbangan antara oksidan dengan antioksidan di dalam tubuh, menetralkan efek toksik dari radikal bebas melalui proses pendonoran ion hydrogen sehingga ion-ion menjadi stabil. Keadaan ion stabil tersebut yang menyebabkan menurunnya keadaan stress oksidatif di dalam jaringan, yang pada akhirnya mampu meningkatkan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Meningkatnya laju filtrasi glomerulus mengakibatkan zat nefrotoksik yang masuk ke dalam ginjal akan dikeluarkan secara cepat karena meningkatnya aktivitas urinisasi. (Tandi, 2017). Kadar serum kreatinin berbanding langsung dengan massa otot serta berbanding terbalik dengan filtrasi glomerulus. Maka dari itu dengan meningkatkan glomerular filtration rate secara tidak langsung akan menurunkan kadar kreatinin serum (Prowley, 2013).

Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan Lestari dimana pemberian propolis 50 mg/kgBB pada kelompok P2 menurunkan kadar kreatinin dari 2 mg/dL menjadi 1,5 mg/dL, serta pemberian propolis dosis yang lebih tinggi juga

dapat lebih signifikan menurunkan kadar kreatinin (Lestari, 2021). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek *Propoelix<sup>TM</sup>* dalam menurunkan kadar kreatinin tikus galur wistar jantan model gagal ginjal kronik. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *Propoelix<sup>TM</sup>* mampu menurunkan kadar kreatinin darah tikus galur wistar jantan model gagal ginjal kronis.

## **4. PENUTUP**

### **4.1 Kesimpulan**

- 1) Induksi *Acetaminophen* dosis tunggal 1 g/kgBB yang diberikan selama 14 hari berpengaruh dalam meningkatkan kadar kreatinin tikus strain wistar albino.
- 2) Pemberian *Propoelix<sup>TM</sup>* baik dengan dosis 0.0216 g/hari dan 0.0432 g/hari berpengaruh secara signifikan dalam menurunkan kadar kreatinin tikus model gagal ginjal kronik.
- 3) Pemberian *Propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.0432 g/hari lebih berpengaruh kuat dibandingkan dengan pemberian *Propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.216 g/hari.

### **4.2 Saran**

- 1) Bagi peneliti dengan penelitian sejenis, maka penulis menyarankan untuk melakukan uji klinis pada manusia agar dapat mengetahui keefektifan *Propoelix<sup>TM</sup>* pada orang dengan kondisi gagal ginjal kronik.
- 2) Bagi peneliti dengan penelitian sejenis, maka penulis menyarankan untuk melakukan uji dengan dosis yang sama dalam jangka waktu yang lebih lama, untuk mengetahui efek apa yang akan timbul dengan waktu yang lebih panjang.
- 3) Untuk menurunkan kadar kreatinin darah pada manusia lebih efektif menggunakan *Propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.0432 g/200 g bb tikus atau setara dengan dosis 2400 mg/hari pada manusia dibandingkan dengan *Propoelix<sup>TM</sup>* dosis 0.0216 g/200 g pada tikus atau pada manusia 1200 mg/hari.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Abdeen, A. (2018). Protective effect of cinnamon against acetaminophen-mediated cellular damage and apoptosis in renal tissue. *Environmental Science and Pollution Research*.
- Alfonso, A. (2016). Gambaran Kadar Kreatinin Serum Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis. *Jurnal E-Biomedik (EBm)*, 4, 178–183.

- Dedeh. (2016). *Pengaruh Pemberian Makanan Selingan Berbasis Pangan Lokal Pada Intervensi Asuhan Gizi Terhadap Asupan Makan dan Status Gizi Pasien Gagal Ginjal Kronik*. UNPAD.
- Dewi, P. R. (2016). Pengaruh Stres Fisik Terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4(2), 218–221.
- Eraslan, E. (2010). The Effect of Caffeid Acid Phenethyl Ester(CAPE) on Acetic Acid Induced Colitis in Rats. *The New Journal of Medicine*.
- Gilman&Goodman. (2016). *Manual Farmakologi dan Terapi*.
- Hairrudin, H. (2009). ‘Propolis’ Protective Effect to Prevent Oxidative Stress Caused by Strenuous Physical Activity (Swimming Stress). *Jurnal ILMU DASAR*, 10(2), 207–211.
- Husna, C. (2010). Gagal Ginjal Kronis Dan Penanganannya: Literatus Review. *Jurnal Keperawatan*, 3, 67–73.
- Ibrahim, I. (2017). Hubungan Asupan Protein dengan Kadar Ureum dan Kreatinin pada Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Sedang Menjalani Hemodialisa di Unit Hemodialisa RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Jurnal Nutrisia*, 19, 1–6.
- Irwan. (2016). *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Deepublish.
- KDOQI. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kid Int Supplements*, 3, 18–27.
- Kurniadi, E. (2018). Aktivitas Nefroprotektif Ekstrak Metanol Buah Lakum (*Cayratia trifolia* (L.) Domin) terhadap Induksi Parasetamol. *Jurnal Labora Medika*, 2, 14–21.
- Kusnul, Z. (2019). Ekstrak Propolis Memperbaiki Profil Berat Badan Tikus Model Kanker Payudara yang Diinduksi dengan 7,12-dimethylbenz(a)anthracene(DMBA). *Media Litbangkes*, 29(2), 135–142.
- Lestari, N. (2021). Efek Pemberian Propolis pada fungsi Ginjal dan Hepar Tikus Putih (*Rattus Vorvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin. *Intisari Sains Medis*, 12(2), 508–512.

- Lu, F. C. (1995). *Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penelitian Resiko*. UI Press.
- Ndruru, M. F., & Kosasih, E. (2019). Uji Efektivitas Ekstrak Daun Benalu Jeruk (*Dendrophthoe glabrescens*) Sebagai Nefroprotektor Terhadap Kerusakan Ginjal Yang di Induksi Dengan Paracetamol Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *JURNAL BIOSAINS*, 5(2), 45–52.
- Nugroho, S. (2018). Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dan Sprague-Dawley. *Acta Veterinaria Indonesiana*, 6, 32–37.
- Prowley, J. (2013). Acute Kidney Injury: Creatininine and aki-through a glass, darkly. *Nat Rev Nephrol*, 9(4).
- Putri, F. (2018). Urgensi Etika Medis Dalam Penanganan Mencit Pada Penelitian Farmakologi. *Jurnal Kesehatan Madani Medika*, 9, 51–61.
- Rahmawati. (2019). The Effect of Continuous Multistage Countercurrent Extraction (CMCE) Propolis Extract Administration on Leydig, and Sertoli Cells Counts, and Sperm Quality Induced With Monosodium Glutamate (MSG) (An Experimental Study on Male Wistar Rat Induced by Monoso. *Sains Medika*, 10, 62–67.
- riskesdas. (2013). *Hasil Riset Kesehatan Dasar*.
- Riskesdas. (2018). *Hasil Riset Kesehatan Dasar*.
- Sherwood, L. (2015). Human physiology: from cells to systems. *Cengage Learning*.
- Silveira, M. A. D., Teles, F., Berretta, A. A., Sanches, T. R., Rodrigues, C. E., Seguro, A. C., & Andrade, L. (2019). Effects of Brazilian Green Propolis on Proteinuria and Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *BMC Nephrology*, 20(1), 1–12.
- Tandi, J. (2017). Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (*Basella alba* L.) terhadap Kadar Kreatinin, Ureum dan Deskripsi Histologis Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 3(2), 93–102.

Verdiansyah. (2016). *Pemeriksaan Laboratorium Fungsi Ginjal*.